

Goldbehandlung bei chronischer Polyarthrit

Klinische Auswertung aus der Rheumatikerambulanz der
Medizinischen Poliklinik München
aus dem Jahre 1970

Wolfgang Miehle

1972

1973

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

GOLDBEHANDLUNG BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Klinische Auswertung aus der Rheumatikerambulanz der
Medizinischen Poliklinik München
aus dem Jahre 1970

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
Humanmedizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Miehle
Dorfen/Obbay.

München 1972



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 1. 1973

Inhaltsverzeichnis

- I Geschichte des Goldes in der Therapie
- II Motivation und Problematik
- III Pharmakologie des Goldes
 - A) Metabolismus des Goldes
 - B) Wirkungsweise des Goldes
- IV Eigene klinische Beobachtungen
 - A) Patientenmaterial, Indikation, Wahl der Präparate, Methodik der Applikation, Methodik der Kontrolle, Begleitmedikation
 - B) Definitionen der verschiedenen Diagnoseaussagen
 - C) Ergebnisse in tabellarischer Form und ihre Bewertungen
- V Diskussion
- VI Zusammenfassung
- VII Literaturverzeichnis

I. Geschichte des Goldes in der Therapie

Es erquickt das Herz / nimmt das Zittern des Herzens, das da kommt von einer Feuchtigkeit / genannt Melancholie - Gold hilft dem zitternden Herzen / nimmt die Traurigkeit und ist gut genützt / die mit sich selbst reden und phantasieren.

Das schrieb Eucharius R h o d i o n in seinem Kreutterbuch 1546. Die Rolle des Goldes im Altertum (H o m e r) und in der Alchimie (P a r a c e l s u s) bei der Behandlung der Tbc und der Lues soll hier nicht ausführlich geschildert werden.

K o c h, B e h r i n g, B o e r, K r ö n i g und Paul E h r l i c h stellten in den Jahren 1890 bis 1897 fest, daß Goldsalze in vitro das Wachstum von Tbc-, Cholera-, Typhus-, Milzbrandkeimen und das von Streptokokken hemmten. 1914 führten F e l d und S p i e s s das Aurocantan, ein Doppelsalz aus Goldcyanid und einem Kondensationsprodukt von Kantharidin und Äthylendiamin ein. Die Weiterentwicklung dieses Präparates durch F e l d führte zum Prinzip der heutigen Goldpräparate: Das Gold ist durch eine Schwefelbrücke an ein organisches Radikal gebunden. Dadurch wird die therapeutische Wirksamkeit einerseits und die Verträglichkeit andererseits gefördert.

L a n d é (29) führte 1927 mit einem Bericht über Golderfolge bei 14 Patienten das Gold in die Therapie der chronischen Polyarthrititis (c.P.) ein. Den wohl größten Anstoß für eine Goldtherapie gab F o r e s t i e r (17) mit seinem Bericht 1928. Er beobachtete, daß Goldsalz Tb-Bazillen in vitro hemmten. Wegen einiger klinischer Ähnlichkeiten zwischen der Tb und der rheumatoiden Arthritis schien es ihm möglich, Goldsalze bei der rheumatoiden Arthritis therapeutisch zu verwenden. Er hatte Erfolg. U m b e r (1929), F e h l o w (1930) und K r a u s in Deutschland, S e c h e r in Dänemark (1932) und S l o t in England folgten.

II. Motivation und Problematik

Bei der vorliegenden Arbeit aus der Münchner Poliklinik handelt es sich um den Versuch einer Bilanz. 1970 wurden die Behandlungsergebnisse von 78 Patienten - bei denen nach den Kriterien der American Rheumatism Assoziation (A.R.A.) entweder die Diagnose einer klassischen c.P. gestellt war (sieben von zehn Kriterien der A.R.A. mußten erfüllt sein), oder die Diagnose einer eindeutigen c.P. erfüllt war (fünf von zehn Kriterien der A.R.A. mußten erfüllt sein) - die sich einer Behandlung mit Goldsalzen unterzogen hatten, ausgewertet.

III. Pharmakologie des Goldes

A) Metabolismus des Goldes

Die Exkretion, Zirkulation, Speicherung und Absorption des Goldes hängt von der Art des verwendeten Präparates und der jeweiligen Applikationsart ab.

Injiziert man wasserlösliche organische oder anorganische kristalline Goldsalze in steigender Dosis, steigt auch der Goldplasmaspiegel progredient an. Hält man die wöchentlichen Dosen jedoch konstant, steigt der Plasmaspiegel nicht mehr an (19). Das heißt: bei wöchentlichen gleichbleibenden Dosen - im Verlauf einer protrahierten Behandlung - akkumuliert Gold im Blut nicht. Wird Gold als lösliches Salz gegeben, wird es hauptsächlich im Urin ausgeschieden, und zwar zum großen Teil am Tage der Injektion. Nach der Injektion wird Gold in die Blutbahn aufgenommen und durchwandert die Nieren in einem Zustand, der ausscheidungsreif ist. Nach einigen Stunden nimmt die ausscheidbare Form ab, die nun folgenden Ausscheidungsmengen werden immer kleiner (19).

Während der Behandlung werden große Goldmengen im Körper zurückgehalten. Diese Eigenart des Goldmetabolismus fand man - unabhängig davon, ob man mit Goldsalzen therapierte, die in Wasser gelöst, oder an Öl gebunden waren. (Beispiel: Während einer Gold-

behandlungszeit von 93 Tagen blieben vom injizierten Gold 81 bis 86 % zurück) (19). Nach Behandlungsstop fand man, daß Gold bis zu 15 Monaten im Blut zirkuliert und ebensolange ausgeschieden wird (19).

Ein völlig anderes Bild ergab sich bei Applikation von Gold Kalcium Thiomalat in Öl. Die Plasmakonzentration war sehr klein, die Urinausscheidungen wesentlich geringer - auch am Tage der Injektion. An manchen Tagen fand man überhaupt kein Gold im Urin. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Absorption dieses unlöslichen Gold-Öl-Salzkomplexes erheblich verzögert ist. Deshalb ist eine höhere Goldretention zu erwarten (19).

Kolloidale Goldverbindungen und Goldsulfide verhalten sich im menschlichen Körper anders. Nach i.m. - ja sogar i.v. - Applikation fand man kaum Spuren in Faeces und Urin. 99 % wurden retiniert (19).

Als Applikationsarten kommen intramuskulär, intravenös und intraartikulär in Frage. Nur noch historisches Interesse hat die orale Goldapplikation (Aurubin^R). Obwohl sich ein Teil der Untersucher wie F a z e k a s (15), M a k i o l a (37) und S p i e g e l (54) für eine orale Therapie aussprechen, ist heute doch der größere Teil der Therapeuten, so auch L e o n h a r t s b e r g e r (32), H a p p e l und M e y e r (22), K e m p f (26), L e n o c h und Mitarbeiter (31) von den größeren Vorteilen der intramuskulären Applikationsform überzeugt. M o l l (39) berichtet, daß sich nach parenteraler Verabreichung wasserlöslicher Goldverbindungen die höchste Goldkonzentration in den Nieren findet. (Bei toxischen Dosen: Degeneration und Nekrose im Bereich der Tubuli und Präzipitation von Goldsalzen.) Ebenfalls beträchtliche Konzentrationen finden sich in Leber und Milz. Die intravenöse Applikation von Goldpräparaten zeigt ähnliche Werte wie die oben bei i.m. beschriebenen, wenn man von einem erhöhten Blutspiegel absieht. Sie soll rascher und häufiger zu Nebenwirkungen führen (6). Eine weitere Applikationsform ist die intraartikuläre, bei der noch kein besonders großes Erfahrungsgut vorliegt (34).

Übereinstimmende Ansicht vieler Autoren ist es, daß bei parenteraler Applikation der Goldeffekt einzig von der Menge des zugeführten

Feingoldes in den jeweiligen Präparaten abhängt (19).

C l e m m e n s o n (9) hat berichtet, daß das im Blut zirkulierende Gold als Gold Protein Komplex locker an gamma-Globulin im Plasma gebunden ist.

G i l g und V r a a - J e n s e n (21) berichten, daß Gold die Blut-Liquor-Schranke nicht durchbricht.

K o p p e n h ö f e r (28) bewies in Tierversuchen, daß bei Tieren mit experimenteller Arthritis das Gold fast ausschließlich im RES gespeichert, bei gesunden Tieren dagegen vorzugsweise in den Parenchymzellen verschiedener Organe gespeichert ist. Mit

S i e g m u n d meint er, daß die allergische Mesenchymzelle infolge ihrer gesteigerten Reaktionsfähigkeit den Speicherstoff begierig aufnimmt. L a w r e n c e (30) fand bei mit radioaktivem Gold versetztem Natrium Gold Thiomalat, das Rheumapatienten gespritzt wurde, bis zu 2 1/2 mal mehr Gold im entzündeten Gelenkbereich, als im symptomlosen. B e r t r a n d , B l o c k und F e l d t (3, 4, 16) plädieren für eine selektive Speicherung des Goldes im RES. R o u t et al. (49) fanden, daß i.v. appliziertes Gold sich bei Menschen primär im RES, hauptsächlich in der Leber speichert. G a n z und B r u c e r (20) fanden durch radioaktiv markiertes Gold, daß es bei Hunden zu 94 % in der Leber gespeichert wird. Beim Menschen speichern Sternzellen, Histiozyten des periportalen Bindegewebes, Sinuszellen der roten Milzpulpa am meisten Gold. Tubuli contorti zum geringeren Teil, ebenso die Haut und die Reticulumzellen des Rückenmarkes (38).

B) Wirkungsweise des Goldes

Auch wenn der Satz C o m r o e s (11) "Niemand weiß wie, wann und warum Goldsalze Besserung des chronischen Gelenkrheumatismus erzielen" immer noch teilweise seine Berechtigung hat, gibt es eine Reihe von Thesen, die hier aufgeführt seien:

Man kann die bei kleinen Nagern durch intravenös oder intraperitoneale Injektion von "pleuropneumonia-like organismus" (das sind Mikroorganismen aus dem Formenkreis der Erreger der Pleuropneumonie

des Rindes) auslösbare c.P. durch Goldbehandlung heilen und eine experimentelle Streptokokkenarthritis durch vorherige Goldgabe verhindern (10). Auch hat nach Untersuchungen von H a r t u n g und C o t t e r (23) das Serum von mit Gold behandelten Patienten eine bakterizide Wirkung auf hämolytische Streptokokken. Obwohl Goldsalze also einen definierten chemotherapeutischen Effekt gegen hämolytische Streptokokken, Tuberkulose- und einige andere Bakterien haben (48, 51, 52), erscheint es unwahrscheinlich, daß der Goldeffekt bei c.P. auf dem obengeschilderten Weg beruht - denn die c.P. ist, nach dem was man heute weiß, keine von Bakterien ausgelöste Krankheit. Auch, daß Gold diuretisch wirke und daß die Golderfolge auf einer Reduktion von Ödemen und von Anschoppung an den entzündeten Gelenken beruhen, ist nicht erwiesen.

L e o n h a r t s b e r g e r (33) berichtet, daß die Goldwirkung in einem Reizkörpereffekt liegt, der auf folgenden drei grundlegenden Faktoren beruht: Verhinderung der Antikörperbildung und vielleicht auch -bindung, daraus folgend ein Ausbleiben der Antikörper - Antigenreaktionen. Dieses Ausbleiben der Antikörper-Antigenreaktion soll eine Entlastung des adrenokortikotropen Prinzipes bedeuten. Außerdem wird nach L e o n h a r t s b e r g e r das vegetative (= sympathische) Nervensystem angeregt. N o w a k (42) hält die Goldtherapie für eine unspezifische, chemische Reiztherapie.

Eine Beeinflussung des NNR/HVL-Systems halten viele Autoren für wahrscheinlich. Seit Corticotropine und Corticosteroide bei rheumatischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt wurden, hielt man Gold für eine Stimulans des HVL/NNR-Systems.

In diesem Sinne argumentiert S p i e g e l (54).

M e y e r und H a p p e l (41) behaupten, Gold setze die Hypophyse und die Nebennierenrinde unter Reiz und fördere die Hormonbildung. L e o n h a r t s b e r g e r (32) sieht über das vorerwähnte Ausbleiben der Antigen-Antikörperreaktion eine Erholungsmöglichkeit für das HVL/NNR-System und eine verstärkte Hormonbildung. R o s k a m, v a n C a u w e n b e r g e, V l i e r s (50) beobachteten bei Patienten, die mit Gold therapiert wurden, eine erhöhte 17-Ketosteriodausscheidung. Ebenso D ö b e l i. B r u c e und M a c k a y (8), dagegen finden bei ihren Untersuchungen keinen nennenswerten Wechsel im Sinn einer Steigerung in der Ausscheidung von 17-Ketosterioden bei

c.P.-Goldpatienten.

K l i n g (27) behauptet, daß Gold das RES stimuliert. Eine Wirkung auf die Mesenchymzelle, besonders auf das RES im Sinne einer Aktivierung vertreten auch S p i e g e l (54), S c h l i e p h a k e (55) und K e m p f (26).

P e r s e l l i n und Z i f f (47) zeigten, daß kleine Mengen von Gold-Natrium-Thiomalat Antikörperformationen von lymphoiden Zellen hemmen. Wenn die c.P. eine Krankheit auf der pathogenetischen Basis geänderter immunbiologischer Tatsachen wäre, wäre dieser Weg einer Wirkung des Goldes denkbar. Für eine Beeinflussung immunbiologischer Vorgänge spricht der in vielen Fällen (14, 24) beobachtete Titerabfall des Rheumafaktors bzw. dessen Verschwinden während einer Goldtherapie.

Neuerdings spielen zwei Theorien über die Wirkung des Goldes bei c.P. eine besondere Rolle:

1. Die Beeinflussung von Enzymaktivitäten und Stoffwechselvorgängen durch Gold
2. Die Umstrukturierung des Kollagens durch Gold

Manchen Untersuchenden schien es möglich, daß Gold in den Sauerstoff- und Enzymhaushalt der menschlichen Zellen eingreift. Nach Studien von B l o c k und K n a p p (4) hemmen einige organische Goldsalze den Sauerstofftransport in Leber und Nierenzellen. B o l l e t (7) berichtet, daß bestimmte Goldmengen bei Patienten mit c.P. in der Lage seien, die Synthese von Glucosamin-6-phosphat durch Enzymhemmung zu unterdrücken. Außerdem wird bei Albinoratten durch die Verabreichung von Gold eine abnehmende Enzymaktivität im Bindegewebe bewirkt.

P e r s e l l i n und Z i f f (47) incubierten in peritoneale Makrophagen von Meerschweinchen Gold-Natrium-Thiomalat. Sie fanden daraufhin in diesen Makrophagen eine signifikant herabgesetzte Aktivität der lysosomalen sauren Phosphatase und der β -Glucuronidase, was sie als Zeichen aktiven Goldtransportes in die Makrophagen deuteten. Da die Makrophagen der synovialen Membran für Antikörperproduktion und

Entzündungsausbreitung entscheidend sind (43) und da die lysosomalen Enzyme als Hauptträger in der Entwicklung einer Entzündung angesehen werden können, können diese Beobachtungen zu einer Klärung des Goldwirkungsmechanismus führen. Gleichzeitig führt die Besetzung der Makrophagen mit Gold zu einer Minderung der Antikörperproduktion (44) und zu einer Änderung der Abwehrlage (45).

L u s c o m b e (36) fand bei Patienten mit c.P. Kathepsin in der Synovia vermehrt. Wenn Gold Kollagen verfestigt (Adam, siehe später), ist dieses weniger für unspezifische Proteasen angreifbar. Damit werden weniger Kollagenpeptide freigesetzt, die an Eiweiß gebunden wahrscheinlich als Antigen tätig sind.

J u n g e - H ü l s i n g (25) wies nach, daß Gold einen direkten Einfluß auf den Stoffwechsel der Bindegewebszellen hat. Es kommt zu einer stark ausgeprägten Stimulierung der 35-S-Sulfatinkorporationsraten in die sulfatierten Mucopolysaccharide des Bindegewebes der Haut (25).

Daß Schwermetalle wie Bismuth, Quecksilber, Blei und Kupfer sich mit den Eiweißkörpern (SH-, Carboxyl-, Anion-Gruppen) verbinden und dabei ihre Natur ändern, ist allgemein bekannt.

Kollagen bildet ein Drittel des Gesamtkörperproteins und spielt bei den sogenannten Kollagenkrankheiten - zu denen die c.P. im weiteren Sinne gehört - eine wichtige Rolle.

Die Beeinflussung von Struktur und Stoffwechsel des Kollagens ist eine weitere These des Goldeffektes (1).

Der negativ geladene Goldthiosulfatkomplex (GTS) beschleunigt die Aggregation des Kollagenmoleküls in den Fibrillen. Die dann folgende Zerstörung des GTS-Komplexes führt zu einer koordinativen Quervernetzung und dem Auftreten eines normalen Querstreifenmusters. Nach Freiwerden des Goldzentralions entsteht ein hochunterteiltes Querstreifenmuster, das A d a m elektronenmikroskopisch nachgewiesen hat (1).

Eine erhöhte Festigkeit der Kollagenstrukturen, sowie eine gleichzeitige

Besetzung immunbiologischer aktiver Zentren der Kollagenmoleküle oder deren Spaltprodukte infolge Goldverbindung könnte zur Verminderung der Autoantigenbildung und auch zur Verminderung einer Antigenacidität führen und auf diese Weise den Verlauf der progredienten c.P. beeinflussen (1).

Die Thesen über bactericide Wirkung des Goldes, über eine stimulierende Wirkung auf HVL/NNR, über die angebliche diuretische Wirkung, über eine Schockwirkung, die Schonung des adrenokortikotropen Systemes, über eine unspezifische Reizwirkung des Goldes, und noch einige andere Thesen sind heute entweder bereits entkräftet, oder aber verfügen über ebensoviele Gegenargumente wie Argumente.

Nach A d a m bewirkt Gold - über eine Quervernetzung - eine Stabilisierung des Kollagens und damit eine heraufgesetzte Wirkungsschwelle für entzündungsaktive Enzyme. Z i f f fand in den Makrophagen - nach Goldbehandlung - eine signifikant herabgesetzte Aktivität der lysosomalen Enzyme.

Zusammenfassend kann man über die pharmakodynamische Wirkung sagen:

In der Stabilisierung des Kollagens und der Besetzung der Makrophagen und damit Minderung der Aktivität lysosomaler Enzyme liegt nach heutiger Auffassung die Wirksamkeit des Goldes.

IV. Eigene klinische Beobachtungen

A) Patientenmaterial

Die Ergebnisse der Goldbehandlung bei 78 Patienten (59 Frauen und 19 Männer) wurden ausgewertet. Nach den Kriterien der A.R.A. waren 59 an einer klassischen c.P. (sieben von zehn Kriterien mußten erfüllt sein) und 19 an einer eindeutigen c.P. (für diese Diagnose mußten 5 der folgenden Kriterien erfüllt sein) erkrankt.

Die 10 Kriterien der A.R.A.:

1. Morgensteifigkeit der Gelenke.
2. Bewegungs- und Druckschmerzen mindestens in einem Gelenk (von einem Arzt beobachtet).
3. Schwellung in mindestens einem Gelenk. Es darf nicht nur eine Knochenauftreibung vorliegen, sondern auch eine Weichteilverdickung oder ein Erguß (durch einen Arzt beobachtet).
4. Schwellung wenigstens eines weiteren Gelenkes (durch einen Arzt festgestellt). Ein symptomfreies Intervall zwischen den befallenen Gelenken darf drei Monate nicht überschreiten.
5. Symmetrische Schwellung von Gelenken (durch einen Arzt beobachtet), das heißt gleichzeitiger Befall der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten. Bei Mittel- und Grundgelenken ist auch eine unvollständige Symmetrie ausreichend. Eine symmetrische Endgelenkbeteiligung genügt für dieses Kriterium nicht.
6. Subkutane Knoten (von einem Arzt beobachtet) über Knochenvorsprüngen, auf der Streckseite oder gelenknahen Regionen.
7. Für PCP typische Röntgenveränderungen (vor allem gelenknahe Osteoporose, nicht nur degenerative Veränderungen). Dagegen schließen degenerative Gelenkveränderungen aber den Kranken von keiner Gruppe aus, die als PCP klassifiziert ist.
8. Positive Agglutinationsreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors durch irgendeine Methode, die in zwei unabhängigen Laboratorien nicht mehr als 5 % falschpositive Ergebnisse bei Normalkontrollen ergibt (Latex-Test).
9. Herabgesetzter Muzingehalt der Synovialflüssigkeit (dünnflüssig, evtl. mit Flockung und wolkiger Trübung).
10. Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialmembran mit drei oder mehr der folgenden Befunde: deutliche Hypertrophie der Zellen; Proliferation der oberflächlichen Synovialiszellen, oft mit Palisadenformationen; deutliche

Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend) mit einer Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen; Ablagerung von Fibrin, entweder an der Oberfläche oder im Interstitium (35a).

Befunde, die eine PCP-Diagnose ausschließen (35b).

In der folgenden Aufstellung werden diejenigen Befunde zusammengefaßt, welche die Diagnose einer PCP ausschließen, vor allem im Hinblick darauf, daß es noch andere Krankheitsbilder gibt, für die diese Kriterien ebenfalls zutreffen.

1. Typisches Exanthem des Lupus erythematosus disseminatus (Schmetterlingsform).
2. Stark positives LE-Phänomen (4 oder mehr LE-Zellen in zwei Blutaussstrichen).
3. Eindeutige Sklerodermie (nicht nur auf die Finger beschränkt).
4. Histologischer Nachweis der Periarteriitis nodosa.
5. Schwäche der Nacken-, Rumpf- und Rachenmuskulatur bei Dermatomyositis.
6. Charakteristisches klinisches Bild eines rheumatischen Fiebers mit flüchtigen Gelenkerscheinungen und Zeichen einer Endokarditis, besonders wenn subkutane Knoten, Erythema anulare oder Chorea minor vorliegen.
7. Charakteristisches Bild einer Gicht mit akuten Schüben und Schwellung, Rötung und Schmerz in einem oder mehreren Gelenken, besonders wenn auf Kolchizin Besserung erfolgt.
8. Tophi.
9. Typisches Krankheitsbild einer Infektarthritis (durch Bakterien oder Viren) mit Zeichen eines Infektionsherdes oder zusammenhängend mit einer Infektionskrankheit: Fieber, Schüttelfrost, wechselnder Gelenkbefall, besonders bei Erregernachweis im

Gelenkpunktat oder Besserung auf Antibiotika-Therapie.

10. Typisches Bild eines Morbus Reiter mit Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis (akut und meist wechselnde Gelenkbeteiligung).
11. Mykobakterium tbc. in den Gelenken oder histologischer Nachweis einer Gelenk-Tbc.
12. Charakteristisches Bild eines Schulter-Hand-Syndroms mit einseitigem Befall (selten doppelseitig): später diffuse Schwellung der Hand, danach Atrophie und Kontraktionen.
13. Charakteristische Hautveränderungen bei Erythema nodosum.
14. Typisches Bild einer Arthropathia neuropathica mit Knochenverdichtung und -zerstörung. Neurologische Ausfallerscheinungen.
15. Charakteristisches Bild einer hypertrophischen pulmonalen Osteoarthropathie mit Trommelschlägelfingern und/oder hypertrophischer Periostitis der langen Röhrenknochen, besonders bei Lungenbefund.
16. Homogentisinsäure-Nachweis im Harn durch Alkalisierung.
17. Histologischer Nachweis eines Morbus Boeck oder positiver Befund eines Kveim-Tests (erhitztes Sakoid-Gewebe wird intrakutan injiziert: bei positivem Ausfall entsteht nach längerer Zeit an der Injektionsstelle ein hartes Knötchen).
18. Nachweis von Paraproteinosen (Plasmozytom, M. Waldenström u.a.). Erkennbar am deutlichen Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark oder durch Nachweis von Bence-Jonesschen Eiweißkörpern im Harn.
19. Leukämie oder malignes Lymphom (Hodgkin, Lympho-Sarkom).
20. Agammaglobulinämie (Antikörpermangel Syndrom).

Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 44 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zum Beginn der Goldtherapie 3,2 Jahre. Ein überdurchschnittliches Vorkommen der Krankheit zwischen 30 und 60 (Abbildung 1) ist eindeutig. Von den in diesen Zeitraum fallenden Patienten waren 46 Frauen und 13 Männer.

Abbildung 1: Aufschlüsselung der 78 Patienten in Altersgruppen

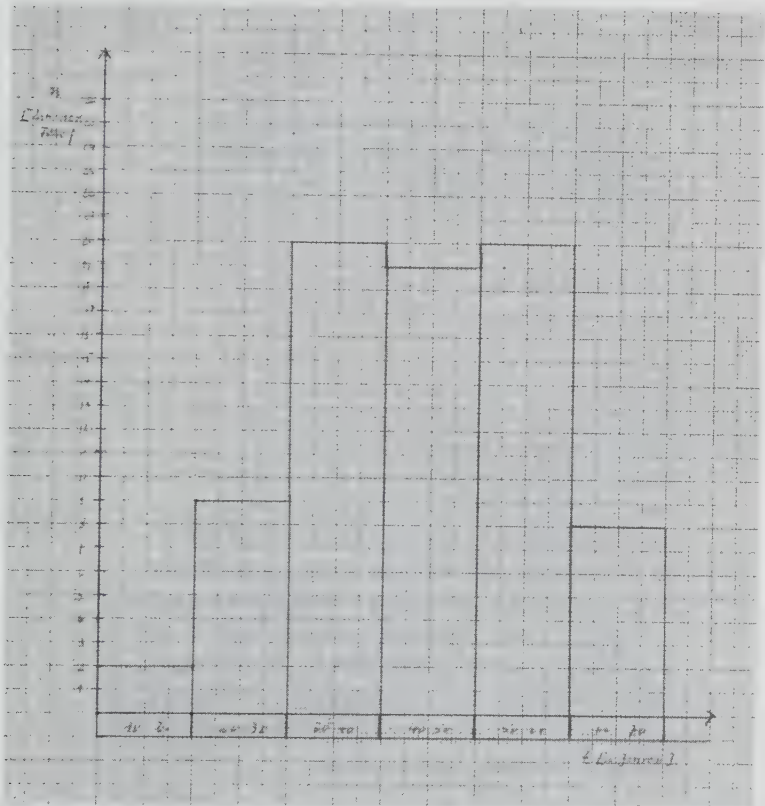


Tabelle 1: Aufschlüsselung des Patientenmaterials in seropositive und seronegative Fälle

Gesamtzahl der Fälle	seropositiv	seronegativ
78	45	a) 17 > 3 J. b) 16 < 3 J.

Die seronegativen Fälle sind noch aufgeschlüsselt:

- a) 17 Fälle, bei denen Seronegativität über einen Zeitraum von 3 Jahren nachgewiesen werden konnte (definierte seronegative Fälle).
- b) 16 Fälle, deren seronegativer Verlauf unter 3 Jahren liegt.

zu b): Der Grund für die hohe Anzahl seronegativer Fälle (in der Literatur findet sich ein "klassisches" Verhältnis von 8/2 - seropositiv/seronegativ) liegt darin, daß wir versuchten, die Krankheit in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren - in den Anfangsstadien der c.P. ist der Rheumafaktor ja wesentlich seltener. Wir hatten auch einen Fall juveniler c.P. - die fast immer ohne R.F. sind. Oft ließ auch ein zu kurzer serologischer Behandlungs- und Überwachungszeitraum das etwaige Wechseln von seronegativ zu seropositiv nicht mehr erkennen.

Tabelle 2: Prozentuale Aufschlüsselung der Krankheitsdauer bei den einzelnen Patienten bis zum Beginn der Behandlung

Zeitraum	n	%
bis 1 Jahr	29	37,2
bis 3 Jahre	20	25,7
bis 5 Jahre	13	16,7
bis 10 Jahre	12	15,4
über 10 Jahre	4	5,0

Tabelle 2 zeigt, daß versucht wurde, mit einer Goldtherapie möglichst früh, also am Beginn der Erkrankung zu beginnen. Bei 62,9 % aller Fälle setzte die Goldtherapie vor Krankheitsablauf von 3 Jahren (vom c.P.-Erkrankungsbeginn an gerechnet) ein.

Zur Beurteilung des jeweiligen Krankheitsstadiums legten wir die röntgenologische Klassifikation nach Steinbrocker (2) zugrunde. Das von uns zugefügte Stadium 0 bezeichnet alle diejenigen Fälle, bei denen röntgenologisch keine entzündlichen Veränderungen zu erkennen waren.

Tabelle 3: Röntgenologische Stadien nach Steinbrocker

Stadien	Fallzahl
0	19
I	34
II	21
III	4
IV	0

Indikation:

1. Ausschluß aller Kontraindikationen:

Gravidität, Leber- oder Nierenparenchymschäden, Schäden des hämatopoetischen Systems (besonders Neigung zu leukopenischen oder thrombozytopenischen Reaktionen), allergische Diathese, Diabetes, Arzneimittel-Idiosynchasien, Asthma bronchiale.

2. Die Möglichkeit zur regelmäßigen, wöchentlichen Kontrolle aller durch eine Goldtherapie eventuell gefährdeter Systeme.

3. Ausschluß aller sogenannten "ausgebrannten c.P.", das sind Fälle, bei denen das morphologische Substrat einer lang-jährigen c.P. vorliegt - und bei denen nur eine geringe Entzündungsaktivität zu erkennen ist.

4. Grundvoraussetzung war, daß bei der Diagnosestellung entweder sieben von zehn, mindestens aber fünf von zehn Kriterien der A.R.A. (= klassische und definierte Form der c.P.) erfüllt wurden.

Keine Einschränkung dagegen war zu hohes Alter.

Wahl der Präparate

Als Goldpräparate wurden verwendet:

1. 38mal Aurothioglucose (Aureotan)^Rx, vor allem im ersten Zeitraum der von uns zu überschauenden Bilanz (50 % Goldgehalt).
2. 38mal Goldkeratinat (Auro-Detoxin)^Rxx mit etwa 13 % Goldgehalt. Dieses in den letzten Jahren bevorzugte Präparat ist ein Aurothiopolypeptid, das wasserlöslich ist und intraglutäal injiziert wird.
3. Viermal wurde von einem zum anderen Präparat (wegen Unverträglichkeit) gewechselt.

x Byk-Gulden

xx Fa.Wülfing

Tabelle 4 zeigt die Erfolgs/Mißerfolgsraten von Auro-Dexotin^R und Aureotan^R. Betrachtet man die Beurteilungsgruppen einzeln, ergibt sich kaum ein Unterschied. Bei Aufteilung in absolute Erfolgsgruppen (+++/++) und Gruppen mit nicht objektivierbarem Erfolg (S = subjektiver Erfolg/kein Erfolg), schneidet das Auro-Detoxin^R (siehe Tabelle 4) besser ab.

Tabelle 4:

Beurteilung	AD (n/%)	AT (n/%)	Gruppen	
+++	11/29	10/40	AD 58 %	Erfolgs- Gruppe
++	11/29	4	AT 40 %	
+	6/15,8	8/20		
S	1/26,2	6/40	AD 26,2%	Mißerfolgs- Gruppe
Ø	9	8	AT 40,0%	
absetzen	16	15		

Methodik der Applikation

Bei der Aureotan-Applikation wurde folgendermaßen vorgegangen:
Man injizierte in steigenden Dosen 10 - 10 - 25 - 25 - 50 mg.
Von da an immer zweimal wöchentlich bis zur Erreichung von 1 g Feingold.

Bei den AD-Injektionen begannen wir mit der Standardpackung für den Kurbeginn und spritzten zweimal wöchentlich - zunächst in steigenden Dosen:

0,01 - 0,02 - 0,05 - 0,1 - 0,1 - 0,1 - 0,2

Ab 0,2 g blieb die Dosis gleich. Injiziert wurde bis zum Eintritt einer objektivierbaren Besserung bzw. einer Nebenwirkung, die zum Absetzen zwang.

Bei Erfolg schloß sich eine protrahierte Behandlung an - mit einer Erhaltungsdosis von 0,2 bzw. 50 mg, die in jeweils den Umständen angepaßten Abständen von einer, zwei oder vier Wochen gespritzt wurde. Wenn bei etwa 1 g Feingold kein Erfolg objektivierbar war, wurde die Goldtherapie wegen "Nichtansprechens" abgesetzt.

Methodik der Kontrolle

Wesentlich war während der Goldtherapie eine genaue Kontrolle von Blutwerten, und zwar wöchentlich einmal Differential-Blutbild und Thrombozyten sowie Urin auf Eiweiß, Gallenfarbstoffe und Erythrozyten im Sediment. Außerdem wurden einmal pro Monat Transaminasen und Harnstoff, Stickstoff und Kreatinin im Serum kontrolliert. Auch auf Nebenerscheinungen, die oft allergischer Genese waren, wurde geachtet (Dermatitis, Gingivitis, Stomatitis usw.).

Begleitmedikation

Neben der Basisbehandlung mit Gold wurden die Patienten einer der jeweiligen Schmerz- und Entzündungssituation entsprechend angepaßten symptomatischen Medikation unterzogen. Die hier interessierende Frage, ob Gold und Corticoidbehandlung parallel laufen sollen, konnte nicht eindeutig beantwortet werden (siehe auch Diskussion).

Tabelle 5: Korrelation: Erfolgsbeurteilungen der Goldtherapie zu gleichzeitiger Corticoidtherapie

von 23-mal	+++ wurde 7-mal gleichzeitig mit Corticoiden . therapiert
von 15-mal	++ wurde 2-mal gleichzeitig mit Corticoiden . therapiert
von 16-mal	+ wurde 5-mal gleichzeitig mit Corticoiden therapiert

Auch der Prozentsatz der "Corticoid-Gold-MiBerfolge" an der gesamten MiBerfolgsquote ist insignifikant.

B) Definitionen der verschiedenen Diagnose-Aussagen

Bei der Beurteilung der Goldtherapie-Ergebnisse gingen wir vom Grundschema S t e i n b r o c k e r s und seiner Mitarbeiter, A.R.A. aus, das wir noch um einige Rubriken und Beurteilungskriterien erweiterten.

In alle Erfolgsgruppen (+++,++,+) geht subjektive Besserung ein. Die Beurteilungsgruppe S (= subjektiver Erfolg) besteht nur aus diesem Kriterium, das beim MiBerfolg entfällt.

Voraussetzungen für die Beurteilung +++ = sehr guter Erfolg war:

- a) vollständiges Verschwinden oder Bleiben eines unbedeutenden Restes der klinischen und humoralen Symptomatik. Vollständige Remission,
- b) absolute Corticoidfreiheit. In Fällen, in denen keine Steroide gegeben wurden, Reduktion der Antirheumatika und Analgetika bis auf gelegentliche Bedarfsfälle.

Voraussetzung für die Beurteilung ++ = guter Erfolg war:

- a) entscheidende objektivierbare Verbesserung der klinischen und humoralen Symptomatik,
- b) absolute Corticoidfreiheit. Deutliche Reduktion der übrigen medikamentösen Therapie.

Voraussetzung für die Beurteilung + = mäßiger Erfolg war:

- a) mäßige Besserung der klinischen Symptomatik und Zurückgehen der humoralen Entzündungszeichen,
- b) Reduktionsmöglichkeit von Corticoid bzw. anti-phlogistischer Therapie.

Voraussetzung für die Beurteilung S = subjektives Therapieergebnis war:

- a) gleiche klinische und humorale Entzündungszeichen;
keine Veränderungen in medikamentöser Therapie.
Patienten erklärten aber, es ginge ihnen besser.

C) Ergebnisse in tabellarischer Form und ihre Bewertung

Die statistischen Auswertungen wurden nach folgenden Verfahren erstellt:

1. T R E N D Verfahren nach P f a n z a g l ,
Professor Dr. Johann Pfanzagl,
Allgemeine Methodenlehre der Statistik VI,
Sammlung Götschen, Berlin 1968, S. 185 ff.
2. "chi" Quadrat Verfahren
Arthur L i n d n e r , Statistische Methoden,
Birkhäuser Verlag, Basel 1957,
Günther C l a u s s / Heinz E b n e r
Grundlage der Statistik, Volk und Wissen,
Volkseigener Verlag, Berlin 1968, S. 227 ff.

Tabelle 6: Aufschlüsselung der Beurteilungen in die einzelnen Gruppen

Beurteilung	n	%
+++	23	29,5
++	15	19,3
+	16	20,3
S	7	9,0
Ø	17	21,9

Tabelle 7: Prozentualer Vergleich zwischen Meyer (38) und eigenen Ergebnissen

Meyer n = 461	sehr gute Besserung) 70 % gute Besserung)	unbeeinflusst 30 %
Poliklinik München n = 78	sehr gute Besserung) gute Besserung) 69 mäßige Besserung)	unbeeinflusst 31 (S (Ø

Tabelle 8: Statistik nach M o l l über den klinischen
Effekt der Goldtherapie

Autor (Erscheinungsjahr der Publikation)	Anzahl Fälle	E f f e k t		
		+++	++	+
Landé (1927)	14	65%		
Pick (1927)	2	negativ		
Forestier (1929)	15	33%	33%	
Fehlow (1930)	24	← 55% →		
Israelski (1931)	12	33%		
Adabache (1931)	6	gute Resultate		
Huhn (1932)	22	62%	24%	9%
Secher (1932)	31	35%	45%	16%
Coste (1933)	250	← 38-72% →		
Fehlow (1933)	150	40%		
Jacq (1933)	7	gute Resultate		
Slot, Deville (1934)	14	← 85% →		
Bourderon (1934)	153	← 71% →		
Mester (1935)	27	7%	14%	
Umber, Störing, Stötter (1935)	220	27%	42%	31%
Graber-Duvernay (1935)	107	← 30-35% →		
Forestier (1935)	550	← 75% →		
Secher, Gudiksen (1935)	164	← 65% →		24%
Touw (1936)	61	23%	36%	36%
Bach (1936)	100	← 50% →		
Oren (1936)	66	← 91% →		
van der Sleen (1937)	72	← 75% →		
Fronius (1937)	102	16%	53%	24%
von Pap (1937)	100	60%	20%	
Snyder, Lust, Traeger, Kelly (1937)	100	←--- 45%		----→
Parr, Shipton (1937)	70	8%	50%	13%
Copeman, Tegner (1937)	51	58%	36%	
Crowe (1937)	60	← 50% →		
Hartfall, Garland, Goldie (1937)	690	66,7%	13%	6,2%
Secher (1938)	263	← 59% →		33%
van Raalte (1938)	134	18%	34%	
Drukker, Plaat (1938)	42	12%	36%	36%
Edström (1938)	59	56%	31%	
Sashin, Spanbock, Kling (1939)	80	44%	39%	
Goldie (1939)	400	76%	10,5%	4%

	Autor (Erscheinungsjahr der Publikation)	Anzahl Fälle	E f f e k t		
			+++	++	+
	Key, Rosenfeld, Tjoflat (1939)	53	6%	34%	8%
	Kuipers (1939)	200	30%	43%	16%
x	Ellman, Lawrence, Thorold (1940)	60	37%	←- 57% -→	
	Cecil, Kammerer, de Prume (1941)	197	31%	35%	19%
	Logefeil, Hoffman (1941)	139	57%	25%	14%
	Smyth, Freyberg (1941)	80	61%		
	Dawson, Boots, Tyson (1941)	100	51%	25%	9%
	Gardner (1941)	250	40%	40%	
	Sundelin (1941)	730	44%	49%	
	Price, Leichtentritt (1943)	101	60%		12%
	Hartung (1943)	264	54%		
	Graham, Fletcher (1943)	95	16%	51%	20%
	Cohen, Dubbs (1943)	122	36%	17%	35%
	Douthwaite (1944)	200	←--- 70% ---→		
	Rawls, Gruskin, Ressa, Dworzan, Schreiber (1944)	100	53%	21%	12%
	Robinson (1944)	200	50%		25%
	L'Orange (1945)	234	←--- 83% ---→		
	Cohen, Goldman, Dubbs (1945)	259	64%	25%	
x	Fraser (1945)	57	42%	21%	19%
	Oren (1946)	250	←- 85% -→		
	Ragan, Tyson (1946)	142	50%	39%	
	Short, Beckman, Bauer (1946)	35		20%	40%
	Rose (1947)	91	73%	11%	5,5%
x	Waine, Baker, Mettier (1947)	58	57%	24%	
	Sundelin (1948)	1904	←--- 90% ---→		
	Bille (1948)	43	58%	26%	
	Kling, Vento, Sashin (1949)	455	51%	21%	15%
	Adams, Cecil (1950)	106	66%	23%	8%
	Egelius, Hävermark, Nyström (1951)	210	←--- 78% ---→		
	Bohman (1954)	502	8%	63%	27%

+++ = Remission oder weitgehende Besserung

++ = mittlere Besserung

+ = leichte Besserung

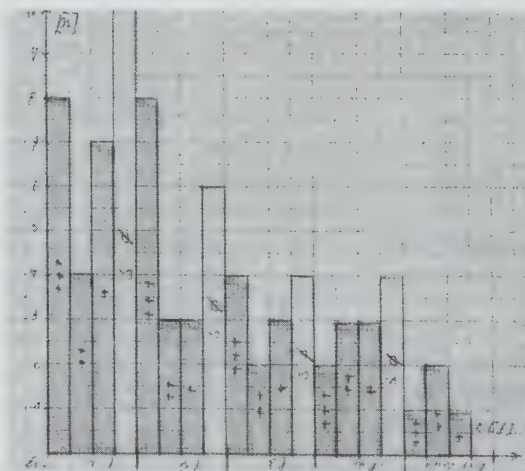
x kontrollierte und Doppelblindstudien

Tabelle 9: Korrelation zwischen Serologie und den Beurteilungsgruppen

Def.	Gesamtzahl	+++	++	+	S	kein Erfolg
sero. pos.	45	13	4	12	4	12
sero. neg.	33	10	11	4	2	6
sero. neg. 3 J.	16	5	4	2	1	4
sero. neg. 3 J.	17	5	7	2	1	2

Zu Tabelle 9: Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5 % ist, kann ausgesagt werden, daß ein Zusammenhang zwischen der Serologie und der Endbeurteilungsmöglichkeit besteht. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit liegt bei 3,6 %. Es besteht ein deutlicher Trend, daß Fälle, die durch Seronegativität charakterisiert sind, in der Endbeurteilung in die Gruppen +++ und ++ fallen (im Gegensatz zu den Seropositiven).

Abbildung 2: Korrelation: Krankheitsdauer / Enderfolg



Zu Abbildung 2:

Hypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen einerseits Erfolg und Mißerfolg und andererseits Krankheitsdauer bis zur Goldtherapie.

Bei der statistischen Untersuchung wurden die Fälle, die über 10 Jahren liegen, vernachlässigt (nur 5 % aller Fälle).

Ergebnis: Die Überschreitungswahrscheinlichkeit liegt zwischen 97,5 und 99 %, das heißt, die Hypothese ist gut gesichert.

Für die Unabhängigkeit dieser beiden Variablen gibt es verschiedene Gründe:

1. Im Patientengut befanden sich keine sogenannten ausgebrannten c.P.'s.
2. Auch bei morphologisch bereits fixierten c.P.'s läuft vielleicht noch ein immunologischer Prozeß ab, den das Gold dann bremst.

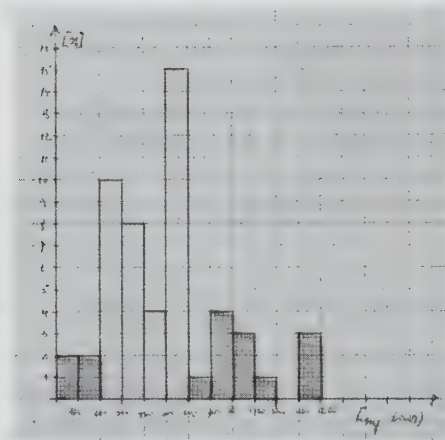
Tabelle 10: Mißerfolge in den einzelnen Jahresgruppen

bis 1	bis 3	bis 5	bis 10
24,5%	30 %	30,8%	33,4 %

Zu Tabelle 10:

Man hat also in jeder Altersgruppe ca. 30 % Mißerfolge.

Abbildung 3: Goldgesamtdosis bis zum Auftreten der ersten objektivierbaren Zeichen einer Besserung bei den Fällen +++/++/+



Allgemeine Daten:

Durchschnittsalter der Patienten bei Krankheitsbeginn:
40,5 Jahre (seropositiv 45 Jahre, seronegativ 36 Jahre).

Gold Dosenmittelwerte: 0,9 g bei Patienten ohne protrahierte
Behandlung, 1,3 g bei Patienten mit protrahierter Behandlung.

Tabelle 11: Gesamtrelationen

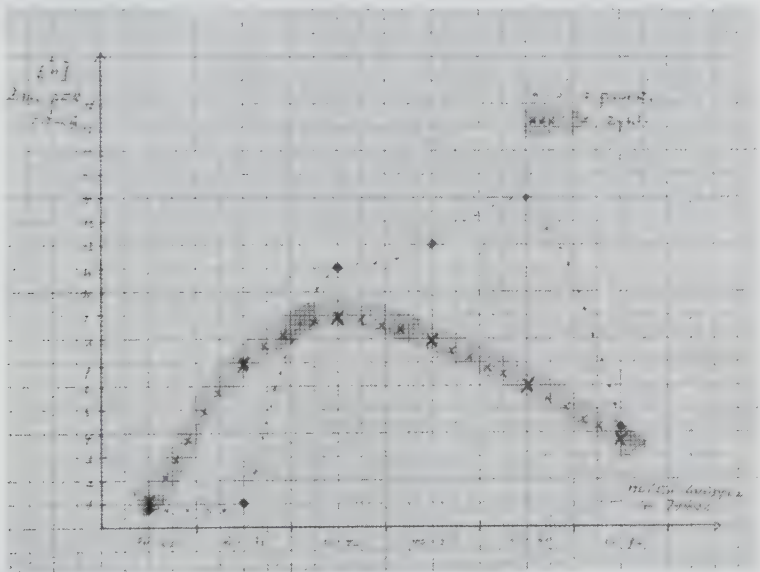
Geschlecht	+++	++	+	S	Ø	seropos.	seroneg.	n(Gesamt)
♂	6	4	4	1	4	11	8	19
♀	17	11	12	5	14	34	25	59

Zu Tabelle 11:

Das Verhältnis Frauen zu Männern bei unseren 78 Patienten ist 3 : 1. Diese Relation zieht sich quer durch alle Beurteilungsgruppen. (Serologie, Geschlecht.)

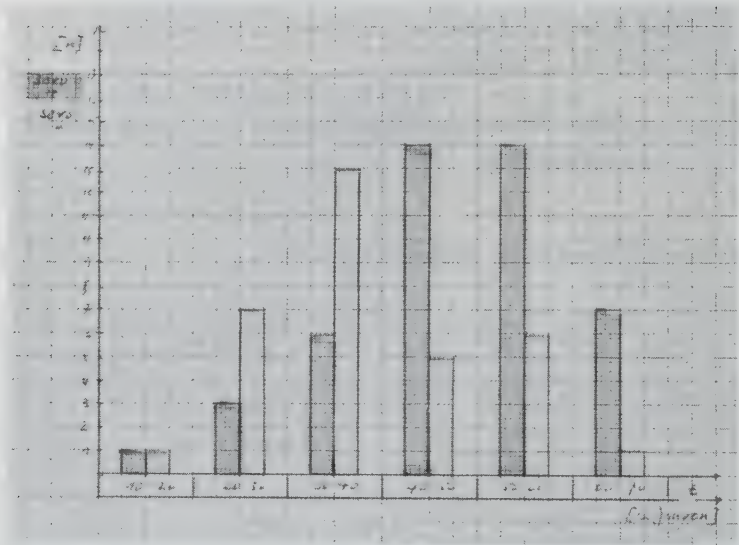
Bezüglich der Ansprechbarkeit besteht also bei der Goldtherapie - bei c.P. kein Unterschied.

Abbildung 4: Korrelation Alter/Verlaufsart



Zu Abbildung 4: Jung/Zyklisch-Alt/Progredient

Abbildung 5: Korrelation Altersgruppen: Serologie



Zu Abbildung 5: Zwischen Serologie und Altersverteilung besteht ein signifikanter Unterschied auf dem 5 % Niveau.
Jung/seronegativ-Alt/seropositiv.

Faßt man die Ergebnisse von Abbildung 4/5 zusammen:

Jung/Zyklisch/Seronegativ - Alt/Progredient/Seropositiv.
(In den Seronegativen ist eine juvenile c.P. enthalten.)

Tabelle 12: Korrelation Verlaufsart/Serologie

Verlaufsart	seropos.	seroneg.
progredient	27	15
zyklisch	18	18

Zu Tabelle 12: Die Hypothese, daß zwischen Verlauf und Serologie ein Zusammenhang besteht, ist gesichert.

Tabelle 13: Korrelation Anfang-Verlauf/Erfolg-MiBerfolg

Anfangsart Zahl der betroffenen Gelenke	Verlauf	Erfolg	MiBerfolg
Poly (38)	Progr.(27)	+++ 6 ++ 4 18 + 8	Ø S 9
	Zykl.(11)	+++ 5 ++ 4 9 + -	Ø S 2
Oligo (31)	Progr.(13)	+++ 4 ++ 1 6 + 1	Ø S 7
	Zykl. (18)	+++ 7 ++ 4 14 + 3	Ø S 4
Mono (9)	Progr. (3)	+++ - ++ 1 2 + 1	Ø S 1
	Zykl. (6)	+++ 1 ++ 1 5 + 3	Ø S 1

Die folgenden Auswertungen sind, da sie bei späteren Aussagen über die Goldwirkung mit verwendet werden, hier eingefügt.

Tabelle 13 a: Korrelation Krankheitsanfang/Krankheitsverlauf

	Progr.	Zykl.
Poly	71 %	29 %
Oligo	42 %	58 %
Mono	33 %	67 %

Zu Tabelle 13:

Es ist nicht möglich, Aussagen über signifikante Zusammenhänge zwischen Anfang und Verlauf zu machen. Jedoch bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit = 99 % Signifikanz, daß

- 1) Poly-symptomatischer Gelenkbefall am Anfang einer c.P. mit größter Wahrscheinlichkeit zu einem progredienten Verlauf führt. Mono-symptomatischer Gelenkbefall am Anfang einer c.P. führt mit kleinster Wahrscheinlichkeit zu einem progredienten Verlauf.
- 2) Poly-symptomatischer Gelenkbefall am Anfang einer c.P. mit kleinster Wahrscheinlichkeit zu einem zyklischen Verlauf führt. Mono-symptomatischer Gelenkbefall am Anfang einer c.P. führt mit größter Wahrscheinlichkeit zu einem zyklischen Verlauf.

Tabelle 13 b: Wie 13, nur prozentuale Aufschlüsselung

Anfang/Verlauf		E	M	E x	M x	x auf alle Polyfälle bezogen E = Erfolg (+++ / ++ / +) M = Mißerfolg (S / Ø)
Poly	Progr.	67 %	33 %	47 %	24 %	
	Zykl.	81 %	19 %	24 %	5 %	
Oligo	Progr.	51 %	49 %	19 %	23 %	
	Zykl.	78 %	22 %	45 %	13 %	
Mono	Progr.	66,7%	33,3%	22,2%	11,1%	
	Zykl.	83,3%	16,7%	55,6%	11,1%	

Die Frage, ob ein bestimmtes Medikament (Aureotan^R / Aurodetoxin^R) dem anderen bezüglich der Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Goldtherapie führten, vorzuziehen sei, müssen wir verneinen: Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, gab es 16mal bei Aurodetoxin^R, 15mal bei Aureotan^R, 1mal beim Wechsel von Aurodetoxin^R zu Aureotan^R.

Die Zahl aller Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwangen, beträgt bei unseren 78 Patienten 32, das sind 41 %.

Folgende Nebenwirkungen traten auf:

1. Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwangen:

6mal Proteinurie, 4mal Haarausfall, 11mal allergische Hauterscheinungen, 2mal Stomatitis, je 1mal Neuritis, Bauchkolik, Magenbeschwerden, cholestatische Hepatose, 5mal persistierende Eosinophilie.

2. Nebenwirkungen, die ignoriert wurden:

3mal Juckreiz, 2mal flüchtige Stomatitis, 1mal flüchtige Leukopenie, 1mal Eiweiß im Urin.

Tabelle 14: Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten,
in Korrelation zur Endbeurteilung dieser Fälle

NW, die zum Absetzen führten	Endbeurteilung Erfolg	Endbeurteilung Mißerfolg
32	15	17

Tabelle 15: Korrelation der Nebenwirkungen, die zum
Absetzen führten, zur Serologie

n aller NW, die zum Absetzen führten	seropositiv	seronegativ
32 (100%)	18 (56 %)	14 (44 %)

Tabelle 16: Korrelation der Nebenwirkungen zum Erfolg

NW - Art	Beurteilung			Gesamt	von
	+++	++	+		
Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwingen	6	2	6	14	32
Nebenwirkungen, die ignoriert wurden	1	2	4	7	9

Zu Tabelle 16:

Hypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen einerseits Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwingen, und Nebenwirkungen, die ignoriert wurden, und andererseits Erfolg und Mißerfolg.

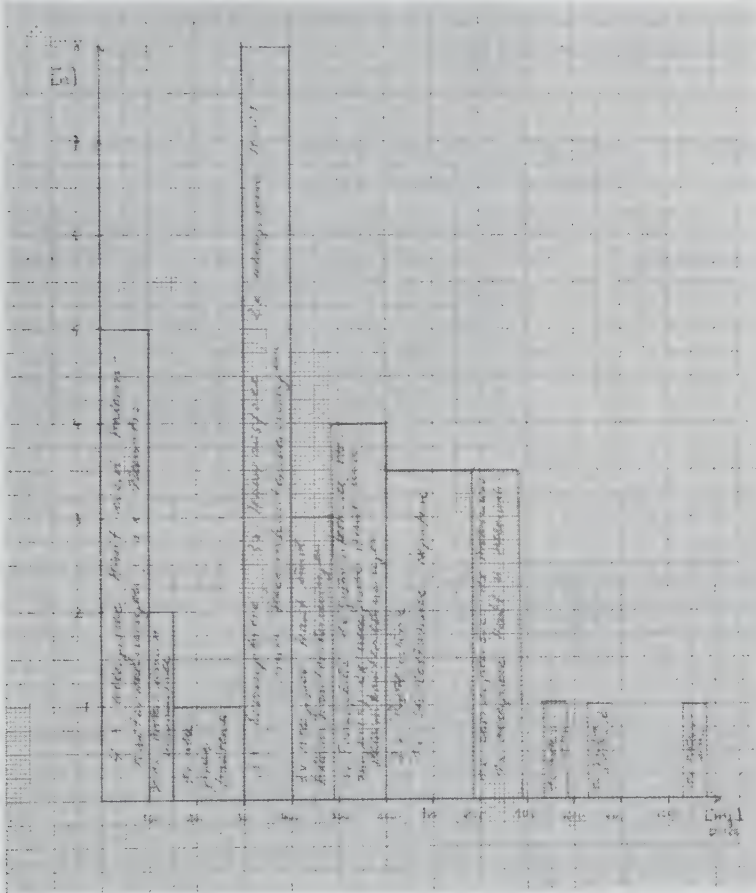
Resultat: Diese Hypothese ist auf dem 1%-Niveau abzulehnen, das heißt bei den Nebenwirkungen, die ignoriert wurden, waren die Erfolgchancen signifikant höher als bei den sogenannten Absatzwirkungen. Jedoch Unterschied im Grad der Besserung (siehe Tabelle 16 a).

Tabelle 16 a: Bei Nebenwirkungen erzielte Erfolge

	+++	++	+
Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwingen	43 %	14 %	43 %
Nebenwirkungen, die ignoriert wurden	15 %	29 %	56 %

Untersucht man die Nebenwirkungen auf Mißerfolge, so erhält man einen auf dem 1%-Niveau basierenden signifikanten Unterschied: bei Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwingen, hat man in 56 % aller Fälle Mißerfolge - bei den ignorierten Nebenwirkungen dagegen nur in 22 %.

Abbildung 6: Auftreten von Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwangen bei jeweiliger Goldldosis



Zu Abbildung 6:

Diese Abbildung zeigt, daß das Auftreten von Nebenwirkungen weitgehend unabhängig von der Höhe der Golddosis ist. Die Frage, ob Gold toxisch oder allergen wirkt, kann mit dieser Abbildung nicht beantwortet werden, da alle Nebenwirkungen breit und damit dosisunabhängig gestreut sind.

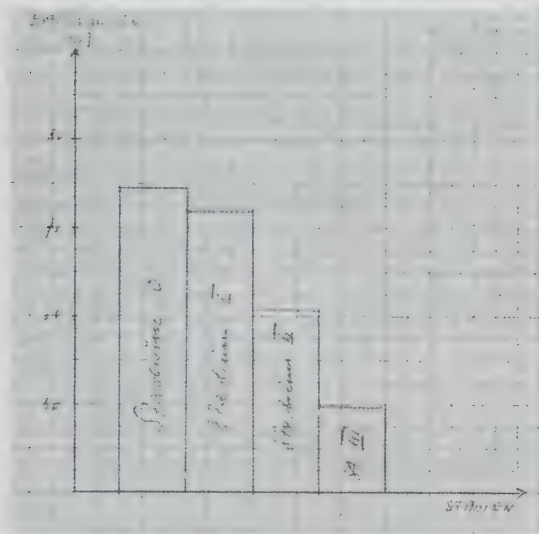
Tabelle 17: Korrelation: röntgenologisches S t e i n b r o c k e r - Stadium zu Erfolgsbeurteilung (2)

Stadium	+++	++	+	n Gesamt
0	5	6	3	14
1	12	6	7	25
2	6	3	4	13
3	0	2	0	2
4	0	0	0	0

Tabelle 18: Röntgenologisches S t e i n b r o c k e r - Stadium zu Erfolgsquote (2)

Stadium	Erfolgsquote
0	74 %
I	73 %
II	62 %
III	50 %
IV	-

Abbildung 7 zu Tabelle 18:



Zu Tabelle 17, 18:

Starker gesicherter Trend mit Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % für die Hypothese: je kleiner das Steinbrocker-Stadium, desto besser der letztliche Golderfolg (= je frischer die Erkrankung, desto besser der letztliche Golderfolg).

Ein entscheidender Parameter der Goldtherapie ist die Beeinflußbarkeit der Entzündungsaktivität, die in vielen Fällen von einer symptomatischen Corticoidbehandlung beeinflusst wurde. Die Entzündungsaktivität wurde in 51 Fällen gebessert. In 15 Fällen um 2 Aktivitätsgrade, in 36 Fällen um 1 Aktivitätsgrad. 6mal blieb die Aktivität auf gleicher Stufe. Verschlechterungen gab es keine.

Tabelle 19: Prozessaktivitätsveränderungen/Beurteilung

	+++	++	+	S	0
4/4	0	0	0	1	5
4/2	2	1	0	0	0
3/3	0	0	2	3	3
3/2	0	5	9	0	0
3/1	11	1	0	0	0
2/2	0	0	2	3	8
2/1	9	8	3	0	1
1/1	1	0	0	0	0
n: Gesamt	23	15	16	7	17

Zu Tabelle 19:

Die Aufschlüsselung dieser Tabelle zeigt, daß es keine Prozeßaktivität geben sollte, bei der eine Goldtherapie kontraindiziert sein darf, das heißt, daß von allen Ausgangsstadien Erfolge erzielt wurden.

V. Diskussion

An der Wirksamkeit der Goldtherapie bei c.P. besteht heute kein Zweifel mehr. Sie wird allgemein in der Rheumatologie als wirksame Basisbehandlung einer mehr oder weniger symptomatischen Behandlung gegenübergestellt. Die symptomatische Behandlung - die im wesentlichen aus verschiedenen Analgetika und Antirheumatika besteht - beeinflußt die pathogenetische Grundlage der c.P. nicht. Nach den heute anerkannten Hypothesen des Goldwirkungsmechanismus greift das Gold folgendermaßen in den pathogenetischen Ablauf der c.P. ein: A d a m (1) hat eine immunologische Stabilisierung des Kollagens elektronenmikroskopisch nachgewiesen. Z i f f (47) stellte eine herabgesetzte Aktivität entzündungsaktiver Enzyme fest.

Für die klinische Rheumatologie jedoch am überzeugendsten sind die Erfolge, die durch kontrollierte und Doppelblindstudien gesichert sind (12, 13, 18, 56, siehe auch Tabelle 8). Weiterhin überzeugend sind die von uns und anderen Goldbehandlern (Tabelle 8) gesicherten Erfolgsquoten, die sich zwischen 2/3 und 3/4 der Fälle bewegen, gegenüber höchstens 20 % Spontanremissionen bei Frühfällen von c.P. (M o l l) und Spontanremissionsquoten um 13,2 % (S h o r t und B a u e r 53) bei 13-jähriger Verlaufsbeobachtung. Noch dazu handelt es sich im allgemeinen bei den Fällen von c.P., die mit Gold therapiert werden, meistens nicht um Frühfälle. Unser Krankheitsdurchschnitt bei Goldtherapiebeginn betrug 3,6 Jahre. Bei fortgeschrittenen Fällen ist die Möglichkeit einer Spontanremission (siehe oben) noch geringer.

Unsere Erfolgsquote liegt in Übereinstimmung mit M e y e r (Tabelle 7), M o l l (Tabelle 8) und vielen anderen Autoren bei 70 %. Auch auf die enge zeitliche Korrelation zwischen Goldtherapie und dem Auftreten erster objektivierbarer Erfolgszeichen (Abbildung 3) muß man hier verweisen.

Objektivierbarkeit des Erfolges (bei uns umfaßt die Erfolgsgruppe die Gruppen +++ / ++ / +) ist bei der c.P. nicht unproblematisch. Kritisch anzumerken ist hier, daß selbst in den sichersten klinischen Kriterien relative Unsicherheitsfaktoren stecken:

klinische Parameter (zum Beispiel Morgensteifigkeit) werden oft durch subjektive Patientenaussagen ungenau, die relativ verlässlichen humoralen Entzündungszeichen werden oft durch eine Corticoidtherapie maskiert. Die Erfolgskriterien, die S t e i n b r o c k e r und Mitarbeiter, A.R.A., ausgearbeitet haben, schienen uns am brauchbarsten. Neben diesen Kriterien legten wir entscheidenden Wert auf die Reduktions- bzw. Absetzmöglichkeit von analgetischer und antirheumatischer Medikation, besonders aber auf eine Corticoidreduktion. (Es war für uns zum Beispiel ein absolutes Erfolgskriterium, wenn wir eine Corticoidmedikation, die im Bereich der Cushingschwelle lag, absetzen konnten.)

Es entsprach unseren bisherigen Erfahrungen und den übereinstimmenden Angaben der Literatur, daß wir mit einer Erfolgsrate von $2/3$ bis $3/4$ der Fälle rechnen konnten. Dies war jedoch nicht das wesentliche Ziel unserer Untersuchungen. Wichtig für uns war es, Ergebnisse zu gewinnen, die uns später eine gezieltere Goldtherapie erlaubten. So beweisen die Tabelle 10 und die Abbildung 2, daß die Hypothese, daß c.P.'s, deren erste Symptome in einem Zeitraum von 1-3-5 Jahren vor der ersten Goldbehandlung lag, besser auf Gold ansprechen als c.P.'s, die man später mit Gold therapiert, nicht haltbar ist. Es ist erstaunlich, wie einheitlich die Erfolge/Mißerfolge in den einzelnen Altersgruppen sind. Aus diesem Ergebnis kann man folgern, daß c.P., auch wenn sie schon längere Zeit manifest sind, mit Gold therapiert werden sollten. Eine in der Literatur verbreitete Ansicht, daß seronegative c.P. besser auf eine Goldtherapie ansprechen als seropositive, kann von uns teilweise (Tabelle 9) bestätigt werden. Auch die Frage, ob eine oligoartikulär beginnend, atypisch verlaufende c.P. besser auf Gold anspricht, als eine polyartikulär beginnend, klassisch verlaufende, untersuchten wir. Unser Ergebnis (Tabelle 13), das diese These bestätigt, stimmt mit der Literatur überein.

Bei 14 von 54 unserer Erfolgsfälle wurde gleichzeitig mit Corticoiden therapiert. Diese Zahl konnte ebenso wie der Anteil der gleichzeitig Corticoid-Therapierten an den absoluten Mißerfolgen keine Antwort auf die Frage nach der Effizienz oder Ineffizienz einer parallel laufenden Corticoid/Goldtherapie geben.

Die große Einschränkung in der Anwendbarkeit und die immer noch weit

verbreitete Ablehnung der Goldtherapie beruhen auf den häufigen und zum Teil ernsthaften Nebenwirkungen, die bei einer Goldtherapie auftreten können. Bei unseren Nebenwirkungen gab es nicht einen einzigen irreversiblen Schaden. Die von der Goldtherapie verursachten Nebenwirkungen gingen nach Absetzen der Therapie vollkommen zurück und hinterließen keine Dauerschäden. Wir differenzierten zwischen 2 Gruppen von Nebenwirkungen:

1. Nebenwirkungen, die uns zwangen, die Goldbehandlung abzubrechen. Zu dieser Gruppe gehörten bei uns 32 Fälle, das entspricht 41 % (Vergleichszahlen siehe Tabelle 8, M o l l). Wir hatten 13mal allergische Haut- und Schleimhauterscheinungen, 6mal Proteinurie, 4mal Haarausfall, 5mal persistierende Eosinophilie, 2mal gastrointestinale Beschwerden (?), 1mal cholestatische Hepatose und 1mal Neuritis.
2. Nebenwirkungen, die in ihrer Form so flüchtig und leicht waren, daß wir sie ignorieren konnten. Sie traten in 7 Fällen auf (siehe auch Seite 30).

Als wir die Nebenwirkungen der Gruppe 1 genauer betrachteten (Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 16 a) stellten wir fest, daß 44 % aus dieser Nebenwirkungsgruppe später zu Erfolgen in allen Erfolgsgruppen (+++/++/+) wurden. Wenn auch bei den Nebenwirkungen, die ignoriert wurden, die Erfolgchancen signifikant höher waren als bei den sogenannten Absetznebenwirkungen, zeigt doch Tabelle 16 a, daß es einen wesentlichen Unterschied im Grad der Besserung gibt. Von den Nebenwirkungen, die zum Absetzen zwangen, fielen letztlich fast dreimal so viele in die Endbeurteilungsgruppe ++, gegenüber den Nebenwirkungen, die ignoriert wurden.

Natürlich interessierte uns auch, zu welchem Zeitpunkt Nebenwirkungen auftraten. Wie Abbildung 6 beweist, hatten unsere Nebenwirkungen eine so große Streubreite, daß von gehäuftem Vorkommen einer bestimmten Nebenwirkung (etwa bei allergischen Haut- und Schleimhauterscheinungen) in einem bestimmten Dosisbereich nicht gesprochen werden kann.

Die vorerwähnten Nebenwirkungen liefern fast alle Kontraindikationen für eine Goldtherapie, auf die streng zu achten war (siehe auch

Seite 16/1). Die gewonnenen Ergebnisse und Fakten veranlaßten uns, keine Goldtherapie durchzuführen und zu empfehlen, wenn keine genügend große Kontroll- und Überwachungsmöglichkeit vorhanden war (siehe auch Seite 16/2). Keine Kontraindikationen für uns waren: zu hohes Alter, Geschlecht, Serologie, hohes Entzündungsaktivitätsstadium, uncharakteristischer Beginn oder Verlauf.

VI. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung klinischen Erfahrungsmaterials aus dem Jahre 1970. An der Rheumatikerambulanz der Medizinischen Poliklinik München wurden 78 Patienten, die entweder eine klassische oder eine eindeutige c.P. hatten, einer Goldbehandlung unterzogen. In 54 Fällen, das entspricht 69 %, hatte die Therapie Erfolg, bei 7 Fällen, das entspricht 9 %, zumindest subjektiven Erfolg, und in 17 Fällen, das entspricht 22 %, blieb die Goldtherapie ohne Erfolg. Die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigten einerseits die in der Literatur gemachten Angaben (Erfolgsquote, Nebenwirkungsstrebweite, Verlaufsart und Erfolg), andererseits gewannen wir neue Indikationsaspekte (jede c.P., auch wenn sie älter ist, sollte mit Gold therapiert werden. Unabhängigkeit des Goldtherapieerfolges vom jeweiligen Entzündungsstadium, vom Alter des Patienten und vom Geschlecht).

Durch Beachtung der entscheidenden Voraussetzungen: der Indikation, strenger Kontraindikation und intensiver Kontrolle hatten wir keinen einzigen irreversiblen Schaden, so daß die immer noch weitverbreitete Furcht vor einer Goldtherapie, wenn man alle oben erwähnten Maßnahmen beachtet, als unbegründet erscheint.

Literaturverzeichnis

1. A d a m M. Zsch.f.Rh. 27 (3/4) 102, 1968
2. A.R.A. nach S t e i n b r o c k e r und Mitarbeiter 1949,
aus L o h n e s : ABC des Rheumatismus, Seite 233
3. B e t r a n d, J.J. H. W a i n e, C.A. T o b i a s
J. Lab. Clin. Med. 33 (1948) 1133
4. B l o c k W.D., O.H. B u c h a n a n
J. Lab. Clin. Med. 28 (1942) 118
5. B l o c k W.D. und K n a p p E.C. Pharmacol. u.
Exp. med. 83, 275, 1945
6. B ö n i A. Die Therapie der progredienten chronischen
Polyarthritits DMW 70/1 15 846
7. B o l l e t A.J. und S h u s t e r A. C. clin. Invest.
39, 1114, 1960
8. B r u c e , J. und M a c k a y R. Ann.Rheum.Dis. 11,
206, 1952
9. C l e m m e n s o n S.M. Acta med.Scand. Supp. 341, 59, 1957
10. C o l l i e r W.A. Z.f. Immunforschung 95 (1939) 132
11. C o m r o e B.: Arthritis and allied conditions
Philadelphia 1949
12. E l l m a n P., L a w r e n c e, J.S., T h o r a o l d
G.P. Brit.Med.J. 2, 314, 1940
13. E m p i r e R h e u m a t. Concuil, Subkommittee in Annal of Rheum.
Dis. 19, 95, 1960 / 20, 315, 1961
14. F a l e t G.H., E. M e y e r , J.J. S c h e i d e g g e r
Rev. Rheum. 28, 159 (1961)

15. F a z e k a s, J.F. Arch.exp.Path.Pharmakol. 198, 180
16. F e l d t , H. Dtsch.med.Wschr. 77 (1930) 2213
17. F o r e s t i e r, J. Bull et. mem. Soc. med.d.hop.de Paris 53, 323, 1929
18. T.N. F r a s e r , Ann. Rheum. Dis. 4, 71, 45
19. F r e y b e r g, R.H., Gold Therapy for Rheumatoid Arthritis aus Comroe-Hollander's Arthritis and allied Conditions, Philadelphia 1967
20. G a n z, A. und B r u c e r, M.J. Lab.et Clin.Med. 52, 20, 1958
21. G i l g, E. und V r a a - J e n s e n, G. Acta psych.neur. Scand. 33, 174, 1958
22. H a p p e l und M e y e r , Medizinische 6, 175 (1953)
23. H a r t u n g, E.F. und C o t t e r, F. J.Lab.a.Clin.med. 26, 1274, 1941
24. H e d b e r g, H. Acta rh. scand. 7 (1961) 43
25. J u n g e - H ü l s i n g, G. W a g n e r, W. W i r t h
Zur Wirkung von Aurothioclucose auf den Stoffwechsel der sulfatierten Mucopolysaccharide des Bindegewebes. Persönliche Mitteilungen
26. K e m p f, W. Dtsch.med.Wschr. 75, 1037 (1950)
27. K l i n g, D.H., S a s h i n, D. und S p a n b o c k, J. J. Lab.a.Clin.Med. 24, 1241, 1939
28. K o p p e n h ö f e r aus W. M e y e r Die Goldbehandlung des chronisch entzündlichen Gelenkrheumatismus
29. L a n d é, K. München med. Wschr. 74, 1132, 1927

30. L a w r e n c e, J.S. Ann.Rheum.Dis. 20, 341, 1961
31. L e n o c h, F. Dtsch.Gesundh.Wes. 15, 433 (1960)
32. L e o n h a r t s b e r g e r, F. Wien, Zschr.jun.Med. 5, 35 (1954)
33. L e o n h a r t s b e r g e r, F. Münch.Med.Wschr. 96, 987, 1037 (1954)
34. L e w i s, D.C. und M. Z i f f
Vorläufige Mitt. s. Med.Tribune 1, 7 (1966)
35. L o h n e s : Das ABC des Rheumatismus a) Seite 213/14/15
b) 216/217
36. L u s c o m b e, M. Acid phosphatase and catheptic activity in
rheumatoid synovial tissue Nature 197 (1963) 1010
37. M a k i o l a, B.A. Medizinische, 475 (1954)
38. W. M e y e r, Die Goldbehandlung des chronisch entzündlichen
Gelenkrheumatismus
39. M o l l, W., S e d e l, K. et al. Klin.Rheum. Verlag S.Karger,
Basel 1967, S. 142/143
40. M o l l, W. Klinische Rheumatologie, K a r g e r
Basel 1967, S. 144/145
41. M e y e r und H a p p e l Med. 631 (1951)
42. N o w a k DM-Journal 5, 246 (1954)
43. P e r s e l l i n, R.H., M. Z i f f Arthr.a.Rheum.9 (1966) 57
44. P e r s e l l i n, R.H., E.V. H e s s, M. Z i f f,
Arthr. a. Rheum. 10 (1967) 99
45. P e r s e l l i n, R.H., The effekt of gold Salt on the immune
rispone (Mar del Plata 1965)

46. Persellin, R.H., Smiley, J.P. und Ziff, M. Arthr.a.Rheum. 6, 787, 1963
47. Persellin, R.H., Smiley, J.P. und Ziff, M. Arthr.a.Rheum. 6, 767, 1963
48. Preston, W.S., Block, W.D. und Freyberg, R.H. Proc.soc.Exper.Biol.Med. 1, 253, 1942
49. Root, S.W., Andrews, G.A., Kniseley, R.M. and Tyror, M.P. Cancer 7, 856, 1954
50. Roskam, van Cauwenberge, Vliers Rev.rheum. 20, 385 (1953)
51. Rothbard, S., Angevine, P.M., Cecil, R.L. J.Pharmacol a.Exp.Therapie 72, 164, 1941
52. Sabin, A.B. a. Warren, J. J.Bact. 40, 823, 1940
53. Short a. Bauer Rheumatoid Arthritis, A Definiton of the Dis. an a clinicel Description based on a numerical study of 293 Patients and controls, 397, 1947
54. Spiegel, F.H. Ref.nach Med.Klin. 35, 1373 (1954) Med.Klin. 49, 1373 (1954)
55. Schliefhake, E. Kurzwellentherapie, Pissator-Verlag Stuttgart 1953
56. Waine, H., Baker, F., Mettier, S.R. Calif.Med.J. 60, 295, 1947

L e b e n s l a u f

Am 18. 3. 1944 wurde ich als Sohn des Dr. Hans Miehle und seiner Ehefrau Ernestine, geborene Hornung, in Garmisch-Partenkirchen geboren.

1946 zog meine Familie nach München. Hier besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule und dann drei Jahre lang das Neue Realgymnasium. Ich wechselte zum Nymphenburger Gymnasium, an dem ich im Juli 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1966/1967 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Fach Humanmedizin. 1969 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. In den Jahren 1971/1972 arbeitete ich an meiner Dissertation in der Münchner Poliklinik. Das Staatsexamen für Humanmedizin legte ich in den Monaten September bis Dezember 1972 an der Universität München ab.

Herrn Professor Dr. Seitz danke ich für die
Überlassung des Dissertationsthemas.

Den Herren Dr. Schattenkirchner und Dr. Pilger
möchte ich herzlich für die Unterstützung
danken, die sie mir bei der Ausarbeitung
meiner Dissertation gewährten.

